AUS DEM BAKTERIOLOGISCHEN INSTITUT DER
UNIVERSITÄT BERN.

Lane Medical Library

DIE TETANUSINFEKTION BEI KANINCHEN,

VON SCHUSSWUNDEN UND HÄMATOMEN AUSGEHEND,

MIT BERÜCKSICHTIGUNG DER

SERUM-PROPHYLAXIS UND THERAPIE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

DER

HOHEN PHILOSOPHISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT BERN

VORGELEGT VON

FRANZ STRICK

APOTHEKER AUS KÖLN A. RH.

Auf Gutachten von Herrn Prof. Dr. Tavel und auf Antrag von Herrn Prof. Dr. Studer von der philosophischen Fakultät angenommen.

Bern, den 16. Dezember 1898. Der Dekan:
Prof. Dr. **Ed. Brückner.**

KÖLN, 1899.

DRUCK VON M. DUMONT SCHAUBERG.

Der Wundstarrkrampf hat seit Beginn der bakteriologischen Aera durch seine verhängnisvollen Folgen, sein eigentümliches Krankheitsbild das Interesse der Forscher für ätiologische Studien geweckt. In noch höherem Mafse war dies der Fall, nachdem es im Jahre 1884 Nicolaier[1]) gelungen war, den fortan nach ihm benannten Bazillus durch Gartenerde auf Tiere zu überimpfen und bei diesen seine pathogene Wirkung zu beobachten.

Nachdem noch vorher Carle und Rattone[2]) seine Übertragbarkeit nachgewiesen hatten, gelang es 1889 Kitasato[3]), denselben in Reinkulturen zu züchten und dadurch seine ätiologische Bedeutung klarzulegen. Eine Reihe experimenteller Versuche, betreffend Lebensbedingungen und Züchtung desselben schlossen sich an, welche im Interesse leichterer Übersicht des Folgenden zu erwähnen, wünschenswert erscheinen dürfte. Unter anderen machte Sormani[4]) seine aufserordentliche Verbreitung in der Natur zum Gegenstand seiner Versuche. Er fand denselben in den Exkrementen der Haustiere und glaubt daher, dafs sein Vorkommen in Mist, Gartenerde etc. vom Dung der Tiere herrühre, in welchem er infolge seiner anaeroben Bedingungen einen günstigen Nährboden finde.

[1]) Deutsche med. Wochenschrift 1884. 42.
[2]) Studio sull'eziologia del Tetano, Giornale dell. R. Academia medicina di Torino, Marzo 1884.
[3]) Deutsche med. Wochenschrift 1889. 31.
[4]) Giornale della R. Società italiana d'igiene 1892, p. 5.

Ferner bewies er seine Unschädlichkeit im Organismus durch Atmung und Nahrungsaufnahme, sowie seine Nichtverbreitung durch Blut, Lymphgefäfse und Nerven.

Vincenzi[1]) führte ohne schädliche Wirkung Kulturen in den tierischen Darmkanal ein. Weder in Kot noch Blut und Harn fand er eine Spur von Toxicität und glaubt an Neutralisation des tetanigenen Giftes durch die Dünndarmschleimhaut.

Sanchez-Toledo und Veillon[2]) verimpften mit Tierkot erfolgreich, und Nicolaier[3]) gelangt auf Grund seiner mit Erdproben vorgenommenen Impfungen, bei denen sich 12 von 18 als infektiös erwiesen, zur Überzeugung, dafs die pathogene Wirkung des Tetanus-Bazillus häufig durch schneller wirkende Bakterien, z. B. das maligne Oedem, verdeckt werde.

Ein weiterer Fortschritt war der Nachweis der Identität zwischen dem gewöhnlichen Wundstarrkrampf einerseits und dem menschlichen Kopf-Tetanus, dem Nicolaier'schen Impf-Tetanus und dem Tetanus neonatorum und puerperalis andererseits.

Die Thatsache, dafs von allen Forschern bei Sektion von durch Tetanus verendeten Tieren sehr selten und dann nur im Eiter der Inokulationsstelle einzelne Bazillen gefunden wurden, und dafs die Verimpfung des Blutes tetanischer Tiere die typischen Erscheinungen hervorrief, machte die Erzeugung giftiger Stoffwechselprodukte seitens des Bazillus wahrscheinlich.

Brieger[4]) gelang es zuerst, aus sterilisierten Kulturen vier Basen zu isolieren, das Tetanin, Tetanotoxin, Spas-

---

[1]) Ricerche sperimentali sul tetano. Riforma med. 177—178. p. 172.

[2]) De la présence du bacille du tétanos dans les excréments du cheval et du bœuf à l'état sain. La semaine méd. X. 1890. Nr. 45.

[3]) Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfs. Inaugural-Dissertation, Göttingen 1885.

[4]) Zur Kenntnis der Ätiologie des Wundstarrkrampfs. Berlin. klin. Wochenschrift. 1887. Nr. 17. p. 311. Deutsche med. „ 1887. „ 15. „ 303.

motoxin und ein salzsaures Toxin. Auch konnte er aus einem frisch amputierten menschlichen Arm das Tetanin herstellen.

Kitasato und Weyl[1]) wiesen aufserdem in den Kulturen noch Indol, Phenol, Buttersäure und Schwefelwasserstoff nach.

Der chemische Charakter der Toxine war Gegenstand vieler Versuche. Courmont und Doyon[2]) glauben, dafs das Gift sich im Körper chemisch verändere, widerstandsfähiger gegen Erhitzen werde und, auf andere Tiere übertragen, ohne Inkubationszeit wirke; sie kommen daher zum Schlufs, dafs dasselbe in den Kulturen nur ein Ferment sei.

Die Untersuchungen von Vaillard und Vincent[3]) bestätigten die diastatische Natur und seine Verwandtschaft zum Schlangengift. Nachdem Brieger, der sich besonders mit dem Toxin-Charakter befafste, seine Ansicht bezüglich des Toxalbumin- oder Alkaloid-Charakters aufgegeben, glaubt er jetzt, dafs es kein eigentlicher Eiweifskörper sei.

Die bei der ungeheuren Verbreitung des Bazillus aufserordentlich selten auftretende Krankheit führte zu Versuchen, die den Beweis der Wahrscheinlichkeit einer Intoxikation und keiner eigentlichen Infektion bezweckten.

Kitasato[4]) infizierte Mäuse mit Kultur an der Schwanzwurzel, resizierte nach 30 Minuten, bezw. 1, 2, 3, 4 Stunden die inokulierte Stelle und kauterisierte dann mit dem Thermokauter; nur die erste Maus blieb am Leben, alle übrigen starben, ohne dafs man Bazillen hätte nachweisen können. Vor ihrem Verschwinden hatten die Bazillen das Toxin entwickelt, und da schon nach

---

[1]) Zur Kenntnis der Anaerobien. II. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XIII, 1890. Heft 3.

[2]) Comptes rendus de la Société de biologie, 93.

[3]) Annales Pasteur. Bd. V. III. p. 14.

[4]) Experiment. Untersuchungen über das Tetanusgift. Zeitschrift für Hygiene. Bd. X. 1891. p. 267.

8—10 Stunden Bazillen in Blut und Eingeweiden nicht gefunden werden konnten, so mufs die Giftbereitung in kürzester Zeit vollzogen worden sein. Versuche mit frischen Kulturen, die noch keine Zeit gehabt, Toxin zu entwickeln, hatten keine Erkrankung zur Folge.

Vaillard und Vincent[1]) injizierten jungen Meerschweinchen $^1/_4$—$^1/_3$ ccm einer fünftägigen Kultur in Bouillon, die sehr reich an Bazillen war, aber bei der Temperatur von 22°, der man sie ausgesetzt hatte, nur langsam Toxin entwickeln konnte, ohne jede Wirkung. $^1/_2$ ccm derselben Kultur vermochte nur eine leichte und vorübergehende Rückenmuskelstarre zu bewirken. Ebenso wie Sanchez-Toledo und Veillon[2]), haben auch sie nur in seltenen Fällen und dann in geringer Zahl Bazillen an der Inokulationsstelle finden können. Man mufs daher annehmen, dafs die Bazillen sich im Organismus nicht vermehren.

Von besonderer Bedeutung für den Beweis einer Intoxikation sind die Arbeiten von Vaillard und Vincent. Sie benutzten dazu eine 20 Tage alte Kultur, von der $^1/_{4000}$ ccm ein Meerschweinchen in drei Tagen zu töten vermochte. Dieselbe wurde durch eine Chamberland-Kerze filtriert und der Rückstand während 24 Stunden mit sechs Liter sterilen Wassers gewaschen. So gelang es, die Sporen in der Hauptsache von Toxin zu befreien. Der zwölfte Teil dieser Sporen, die in der Kultur eine zur Tötung von 100 000 Meerschweinchen genügende Giftmenge produziert hatten, vermochte, in die Muskeln injiziert, ein Meerschweinchen nicht tetanisch zu machen.

Eine weitere, das Waschen der Sporen ergänzende Methode ist die Erhitzung auf dem Wasserbad bei 65 bis 80°, 20 Minuten lang bis zur Dauer einer Stunde. Über die Wirkung derselben ist man an den beteiligten

[1]) Annales Pasteur. Bd. V. IV. p. 24.
[2]) Loc. cit.

Stellen verschiedener Ansicht. Kitasato sowie auch Vincent und Rouget halten selbst eine einstündige Erhitzung auf 80° nicht für vollkommen ausreichend. Sie begründen es damit, dafs das bereitete Gift nur teilweise in die umgebende Flüssigkeit übergehe, dafs ein grofser Teil in der Zelle zurückbleibe und dieser durch Erhitzung nicht angegriffen werde. Sie bewiesen es durch Dialyse bezw. Maceration. Eine 15—20 Tage dauernde Maceration genügte nicht, um das ganze Gift zu extrahieren.

Um beim Meerschweinchen mit filtrierter und auf 70° erhitzter Kultur Tetanus hervorzurufen, waren 10—13 ccm erforderlich, im Gegensatz zu 0,5 ccm einer bei 72° ausgeführten Sporen-Maceration, die dasselbe bewirkten.

Wie jedoch aus den folgenden hier gemachten Versuchen hervorgehen wird, ist das nach Erhitzung und kurzer Abspülung noch im Innern der Sporen-Zelle zurückbleibende Gift nicht fähig, seine Wirkung auszuüben.

Vaillard und Rouget[1]) impften 30 Meerschweinchen mit 1/2—2/3 ccm einer 18 Tage bis 3 Monate alten Kultur, die eine halbe Stunde auf 67—68° erhitzt worden war. Nur ein Tier wurde tetanisch und starb, drei zeigten eine vorübergehende Muskelstarre und 26 blieben vollkommen intakt. Die angewandte Sporenmenge war bedeutend, man zählte deren, natürlich approximativ, 1 156 000—2 456 000. Sanchez-Toledo[2]) berichtet auf Grund seiner Experimente, dafs Sporen, auf 70, 80, selbst auf 90° eine Stunde lang erhitzt, in einer Dosis von 0,5 den Tod herbeiführen.

Vaillard und Rouget[3]) behaupteten jedoch das Gegenteil und bewiesen durch gemeinschaftliche Untersuchungen

---

[1]) Annales Pasteur. Bd. VI. p. 392.

[2]) De la virulence du microbe de tétanos débarrassé de ses toxines. Société de biologie, 20 juillet 1891.

[3]) Annales Pasteur. Bd. VI. p. 399.

mit Sanchez-Toledo das Unhaltbare der Annahme des letzteren. Sanchez-Toledo gab an, dafs durch 0,5 seiner Sporen die Tiere schon innerhalb 24 Stunden verendeten, wogegen Vaillard und Rouget anführen, dafs selbst nach Toxin-Injektion oder 30 ccm Sporen sich niemals die Krankheit in 24 Stunden gezeigt hätte, und glauben daher, dafs er die angegebene Erhitzung nicht erreichte. Gleiche Resultate erhielten Vaillard und Rouget mit Kulturen von Kitasato, Sanchez-Toledo und Nocard.

Es war hiermit der Beweis geliefert, dafs ungeheure Mengen von Sporen, in die Gewebe injiziert, auch beim empfänglichsten Tier, dem Meerschweinchen, den Tetanus nicht bewirken konnten, trotzdem sie die günstigsten Bedingungen der Anarobiose vorfanden. Für die weniger empfindlichen Kaninchen brauchte man die 2—3000 fach gröfsere Dosis als für Meerschweinchen, sie vertrugen bis zu 60 ccm erhizter Kultur.

Auch Klipstein[1]) ist der Ansicht, dafs ohne Toxin die Sporen eine Erkrankung nicht hervorrufen könnten, wenngleich er nicht immer dieselben Resultate wie Vaillard und Rouget hatte. Er injizierte einer Maus 1/2 ccm, einer anderen 2 Ösen und einem Meerschweinchen 1 ccm gewaschener Kultur; alle drei starben. Vaillard und Roguet führen dieses, den ihrigen widersprechende Resultat auf die Verschiedenheit und Virulenz der Kulturen zurück, und Klipstein bekannte sich auch zu ihrer Ansicht. Nach dreitägigem Waschen der Kultur konnte er noch die Anwesenheit von Toxin feststellen, nach sechs Tagen erst blieb die Reaktion aus; trotzdem glaubt auch er nicht an völlige Entfernung, sondern nur an Schwächung des Giftes.

Auch Roncali[2]) gelangte zu einem den Versuchen von Vaillard und Rouget nicht entsprechenden Resultat.

[1]) Über die Eigenschaften der vom Gift befreiten Tetanus-Kulturen. Hygien. Rundschau, Januar 1893.

[2]) Riforma medica, No. 165, Juli 1893.

Mit vierzig Tage alten Sporen, die er teils zwei Stunden bis 80° erhitzt, teils mit 1½ l sterilen Wassers gewaschen hatte, tötete er in jedem Falle die Meerschweinchen am 2. bis 4. Tage. Bei seinen Versuchen war die Menge der angewandten Sporen nicht angegeben, und zuletzt anerkennt auch er die Resultate von Vaillard und Rouget, die mit 5 ccm einer auf 80° erhitzten Kultur bei Meerschweinchen keinen Tetanus hervorriefen.

Eine Erklärung dieser auffälligen Indifferenz der Sporen im tierischen Organismus ist gegeben durch Metschnikoffs Phagocytosen-Theorie. Die Entzündung im Gewebe betrachtet er als einen Kampf des Organismus, speziell der Leukocyten gegen die Krankheitserreger; diese Thätigkeit ergiebt sich aus verschiedenen Gesichtspunkten.

Die Auswanderung der Leukocyten bewirkt die Isolierung des Infektionsherdes, wodurch eine weitere Ausbreitung der Bakterien gehemmt wird. Ein zweiter Vorteil der Entzündung ist der, dafs durch eine von den Leukocyten bewirkte Ferment-Entwicklung bezw. Peptonisierung das nekrotische Gewebe verflüssigt und dadurch resorbierbar gemacht wird.

Eine andere Art der Beseitigung der Bakterien ist ihre direkte Aufnahme durch die Leukocyten, ihre dadurch erreichte Indifferenz oder ihre Verschleppung an andere Stellen, wo sie wegen zu geringer Zahl oder schlechter Ernährungsbedingungen sich nicht entwickeln können. Inokuliert man in ein Auge des Meerschweinchens oder Kaninchens Sporen, so trübt sich bald nachher der Humor aqueus, indem sich ein Niederschlag von weifsen Blutkörperchen ansammelt. In der Mehrzahl konstatiert man nach 5—6 Stunden das Verschwinden der Sporen aus der entnommenen Flüssigkeit. Jedoch sind zahlreiche Leukocyten nachzuweisen, die in ihrem Protoplasma die Sporen bergen. Manchmal sind die Sporen blafs und kleiner geworden, als wenn sie schon teilweise zersetzt

wären, sind aber auch dann noch mit Ziehl's Fuchsin färbbar. 18—24 Stunden nach Inokulation sind die Leukocyten weniger zahlreich; dank der Phagocytose ist also ein Wachstum im lebenden Gewebe verhindert. Die von Leukocyten eingeschlossenen Sporen scheinen von ihrer Lebensfähigkeit nichts einzubüfsen, denn noch nach $3^1/_2$ Monaten konnte bei denselben Virulenz nachgewiesen werden. Aber auch die Wirkung der Phagocytose ist durch Einführung einer zu grofsen Menge Sporen, die alle einzuhüllen und von ihrer Umgebung abzuschliefsen sie nicht mehr fähig ist, überboten. Eine fernere Art schädigender Einwirkung der Entzündung auf die Bakterien bieten die Experimente von Wassermann, Brieger und Kitasato. Die Leukocyten, welche unter dem Einflufs von injizierten Bakterien sich angesammelt haben, zerfallen, die in ihnen enthaltenen Antitoxine werden frei, vereinigen sich mit den Bakterien-Proteinen, und so entsteht ein Gegengift gegen die Bakterien bezw. ihre Toxine.

Endlich ist zweifellos der die Leukocyten-Auswanderung begleitende Austritt einer eiweifsreichen Lymphe aus dem Blut der Entwicklung zum Teil direkt schädlich, sei es durch den Konzentrationsgrad der Flüssigkeit oder Kohlensäure-Gehalt, sei es durch Verdünnung des Giftes oder Gehalt an Antitoxinen.

Auffallend ist der Unterschied der Einwirkung der Leukocyten auf erhitzte toxinfreie und toxinhaltige Kultur.

Bringt man in die Ohrhaut eines Kaninchens Kapillare mit erhitzter und mit toxinhaltiger Kultur, so sieht man nach kurzer Zeit im ersten Falle Leukocyten, im zweiten Falle nicht. Das Gift zieht dieselben demnach nicht an, scheint sie sogar zu verdrängen.

Trotz der Wirksamkeit der Phagocytose giebt es doch besondere Umstände und Einflüsse, die dieselbe zu paralysieren oder zu verhindern vermögen. So ist die gleichzeitige Einführung von Acid. lact. oder Trimethyl-

amin von Bedeutung; man bemerkt nur wenige Leukocyten, die der Entfaltung der Sporen ein ernstliches Hindernis nicht entgegensetzen. Die Anwesenheit des Prodigiosus führt, wenn auch in anderer Weise, zu demselben Ende. Es bildet sich ein Exsudat, umgeben von breiter odomatöser Zone; die Leukocyten stürzen sich auf den Prodigiosus, und der Tetanus ist unbehindert in seiner Wirksamkeit. Die Acid. lact. entfernt die Leukocyten, und der Prodigiosus absorbiert ihre Thätigkeit. Im Gegensatz zu letzterem konnten Vaillard, Vincent und Nocard[1]) mit Subtilis, Pyogenes, Staphylo- und Streptococcen keine Intoxikation hervorrufen. Es scheinen also nur solche Mikroorganismen, die eine Läsion bewirken, die Entwicklung der Sporen zu begünstigen.

Auch bei Anthrax wurde nach Roux und Nocard[2]) die Pathogenität erst durch gleichzeitige Einführung von Acid. lact. oder Trimethylamin bewirkt.

Vaillard und Vincent machen auf die zwischen Mensch und Tier verschiedene Empfänglichkeit gegenüber dem Bazillus aufmerksam und gelangen zur Ansicht, dafs dieselbe Erde Tiere, nicht so den Menschen tetanisch machen könne, eine neue Deutung für die seltene Infektion trotz der Ubiquität des Bazillus und seiner Resistenz.

So drängt sich die Frage auf, welche Fremdkörper und welche Einwirkungen bezw. Bedingungen sind nun aufser genannten noch imstande, die Thätigkeit der Sporen günstig zu beeinflussen bezw. die Phagocytose unwirksam zu machen. Die einfache glatte Wunde scheint der Pathogenität nicht günstig zu sein.

Vaillard und Rouget[3]) implantierten Meerschweinchen am Rücken mehrere Tropfen einer erhitzten Kultur, in Collodiumpapier eingehüllt, unter aseptischen Bedingungen und hatten keine Wirkung zu verzeichnen. Ebenso blieb

[1]) Annales Pasteur. Bd. II. p. 33.
[2]) Annales Pasteur. Bd. V. p. 31.
[3]) Annales Pasteur. Bd. VI. p. 409.

die Einführung von 1/15 ccm erhitzter Kultur in eine Schnittwunde zwischen Unterhautzellgewebe und Platisma ohne Erfolg. Jedoch begünstigte ein durch Muskelkontusion hervorgerufenes Haematom ebenso wie eine Unterhautfraktur die Pathogenität beim Meerschweinchen, nicht so beim Kaninchen.

Roncali[1]) hat ein Fragment einer Gelose-Rein-Kultur mit Erfolg implantiert. Die gemeinschaftliche Implantation von Gelose-Rein-Kultur und von Erde, die drei Tage im Autoclave erhitzt worden war, hatte Erkrankung zur Folge.

Mit erhitzter Erde hat er häufiger Tetanus bewirkt als mit nicht erhitzter und schliefst aus seinen Versuchen, dafs reine Erde mit Sporen, also ohne Mitwirkung anderer Bakterien, pathogen wirke.

Auf Grund ihrer Experimente widersprechen Vaillard und Rouget[2]) der Ansicht Roncalis und weisen darauf hin, dafs die Gelose durch ihre Schwerlöslichkeit die Leukocyten abgehalten habe. Bei ihren diesbezüglichen Versuchen erzielten sie mit erhitzter Erde beim Meerschweinchen keinen Tetanus, wohl aber mit nicht erhitzter Erde und solcher, die mit anderen Bakterien vermischt war.

Bei Erdinfektionen erkennt man später durch Eiterung und ödematöse Anschwellung der Gewebe die Wirkung anderer Bakterien. Schon 1890 hatten Verhoogen und Baert[3]) dieselbe Ansicht ausgesprochen, ohne sie indessen, wie Vaillard und Rouget, experimentell bewiesen zu haben.

Von besonderer Bedeutung sind die von letzteren bei zwölf Meerschweinchen bei möglichster Asepsis ausgeführten Implantationen von Sporen mit sterilem Sand, Glas- und Holzsplittern. Von diesen zwölf Tieren zeigten acht keine Reaktion, vier, welche mit gröfseren Stücken von Silex implantiert waren, wurden innerhalb des

[1]) loc. cit.
[2]) Annales Pasteur. Bd. VII. p. 773.
[3]) Premières recherches sur l'étiologie du tétanos. Bruxelles, 1890, p. 82.

5.—8. Tages tetanisch. Bei dreien hatte sich der Collodium-Verschlufs geöffnet, die Wunde war also äufseren Einflüssen zugänglich geworden. Derselbe Versuch ergab bei Kaninchen niemals Tetanus.

Sie sind also der Überzeugung, dafs Fremdkörper, wenn aseptisch eingeführt, keine Wirkung ausüben, da hier die Sporen, entgegengesetzt wie in der Papierhülle, nicht geschützt seien. Die Resultate von Brieger, Wassermann und Kitasato erklären sie mit mangelnder Asepsis.

Als Gegenbeweis führen Vaillard und Vincent einen Versuch an, den sie mit zehn Meerschweinchen und zwei Kaninchen anstellten. Sie implantierten erhitzte oder gewaschene Sporen mit Watte. Sämtliche Tiere wurden tetanisch; jedoch wurden die Wunden nicht genäht und aseptisch behandelt, wodurch das Eindringen der Mikroben begünstigt worden sei.

Vaillard, Vincent und Rouget kommen also auf Grund ihrer Resultate und nachdem sie die darin mit ihnen nicht übereinstimmenden Autoren widerlegt hatten, zu dem Schlufs, dafs die Einführung von Sporen mit Fremdkörpern bei aseptischer Behandlung, ohne Gegenwart anderer, an sich nicht pathogener Bakterien, keine Intoxikation hervorrufe, dafs also eine Mischinfektion vorliegen müsse, wenngleich sie auch zugeben, dafs gewisse Wunden die Sporen-Entwicklung besonders begünstigen.

Den Beweis zu liefern, welche Wunden eine Infektion fördern bezw. ermöglichen, war Gegenstand der folgenden Versuche.

Eigene Versuche.

Zur Herstellung der Kulturen wurden Glasröhren benutzt, die beiderseits dünn ausgezogen waren und ca. 380 ccm fafsten. Vor ihrem Gebrauch wurden sie, um ihre alkalische Reaktion zu neutralisieren, in verdünnter Salzsäurelösung ausgekocht und dann 24 Stunden lang mit Wasser durchspült. Nach halbstündiger Sterilisa-

tion im Autoclave bei 120° wurde mit sterilem Heber die 2% Gelatine enthaltende Bouillon eingefüllt, das eine Ende der Röhre zugeschmolzen; die Bouillon wurde mit einer Öse einer Tetanus-Kultur des Instituts geimpft und dann die Röhre zur Erzielung eines Vacuums an die Wasserpumpe angeschlossen. Nach 24stündigem Pumpen wurde die Röhre an dem mit Watte verstopften Ende zugeschmolzen. Je nach Bedürfnis wurden die Röhren nach vier bis acht Wochen geöffnet, und um möglichste Ergiebigkeit zu erzielen, in sterilem Kolben mit gesättigter Ammon. sulfat.-Lösung gefüllt; es wurden 600 g Ammon. sulfat. auf ein Liter Kultur genommen. Nach häufigem Schütteln hatte sich ein schmierig brauner Bodensatz gebildet, der auf gewöhnlichem Filter von der überstehenden Flüssigkeit getrennt wurde. Dieser Bodensatz wurde dann in 5 %igem, sterilem Salzwasser gelöst und der von dieser Lösung abgesetzte, flockige Niederschlag wieder nach ca. zwei Tagen abfiltriert. Dieser letzte Niederschlag wurde, auf je ein Liter Bouillon-Kultur zwei Liter Wasser, mit sterilem Wasser gewaschen, mit Platinlöffel abgekratzt, und nachdem er im Volum-Verhältnis 1 : 12 mit sterilem Wasser aufgeschwemmt worden, zur Befreiung von Papierpartikelchen durch feine Gaze gegossen und eine halbe Stunde lang bei 65° erhitzt. Das davon gestrichene Präparat zeigte Bazillen mit und ohne Sporen, mit durchaus spärlichen Diplococcen. Mit den so gewonnenen Sporen wurde eine Maus an der Schwanzwurzel geimpft und blieb gesund. An derselben Stelle wurde ein mit einer Öse Sporen befeuchteter Holzsplitter implantiert, der erst nach meist siebentägiger Inkubationszeit am neunten bis zwölften Tage den Tod herbeiführte. Durch eine Öse des zweiten Filtrats, also des gelösten Toxins, verendete eine Maus innerhalb 48 Stunden.

Das Toxin wurde vom Institut zur Jmmunisierung der Tetanuspferde, bezw. zur Gewinnung des Serums benutzt.

Ausgehend von den auch im Institut ausgeführten Experimenten Dorst's[1]), die bewiesen, dafs Haematome einen günstigen Boden für Entwicklung von Staphylococcen Strepto- und Pneumococcen bieten, wurden in erster Linie künstlich erzeugte Haematome mit Tetanus-Sporen-Aufschwemmung injiziert.

Die Tiere, wie bei allen Versuchen Kaninchen, wurden in der Rückenlage mit den vier Extremitäten auf einem Brett festgebunden, einer der Hinterschenkel wurde rasiert, mit Seife abgebürstet und dann mit Alkohol und 1%iger Sublimatlösung behandelt. Zur Erzeugung des Haematoms wurde ein besonders angefertigtes, etwa 3 mm breites und 1 cm langes, etwas gebogenes Tenatom benutzt. Nach genügendem Auskochen in 1%iger Sodalösung wurde mit demselben subcutan in gleicher Höhe mit dem Gelenk die Arteria femoralis durchschnitten. War der Schnitt gelungen, so bildete sich nach kurzer Zeit, unterstützt durch etwas Massage, ein Haematom. Es bot jedoch einige Schwierigkeit, die Femoralis regelmäfsig an einer solchen Stelle zu durchschneiden, dafs nur ein Haematom und nicht eine tödliche Blutung entstand. In mehreren Fällen traf letzteres zu, und die Tiere verendeten nach kurzer Zeit. Besondere Rücksicht war deshalb auf die Widerstandsfähigkeit der Tiere zu nehmen; es konnten nur gröfsere verwandt werden. Mit der vorher ausgekochten Hanhart'schen Spritze wurde dann die Sporen-Aufschwemmung mitten in das Haematom injiziert und dieses mit Sublimat-Gaze und Collodium bedeckt. Bei jedem Versuch wurden mit Sporen-Aufschwemmung in verschiedener Konzentration drei Tiere behandelt. Es war jedoch Rücksicht auf die Gröfse des Haematoms zu nehmen, da, wie sich in mehreren Fällen zeigte, dadurch die Reaktion entscheidend beeinflufst wurde. Gleichzeitig wurde drei Kontroltieren die je 10fache Dosis in die Muskeln des Schenkels injiziert.

[1]) Inaugural-Dissert. Bern, 1895.

In nachstehenden Tabellen die Resultate der Versuche mit Haematomen.

I.

12. I. 1898.

		Injektion.	Sporen.	Tetanisch.	†
Versuch.	A.	In Haematom	0,1	17. I. M.	18. I. M.
	B.	„ „	0,2	17. I. M.	17. I. N.
	C.	„ „	0,5	Durch Haemat. verend.	
Kontrolle.	A.	In die Muskeln	1,0	Ohne Erkrankung	
	B.	„ „ „	2,0	„	„
	C.	„ „ „	5,0	„	„

II.

22. I. 1898.

		Injektion.	Sporen.	Tetanisch.	†
Versuch.	A.	In Haematom	0,1	28. I. N.	29. I. N.
	B.	„ „	0,2	27. I. N.	29. I. N.
	C.	„ „	0,5	27. I. N.	28. I. N.
Kontrolle.	A.	In die Muskeln	1,0	Ohne Erkrankung	
	B.	„ „ „	2,0	„	„
	C.	„ „ „	5,0	„	„

Aus diesen Versuchen geht also zweifellos hervor, dafs ein Haematom die Entwicklung der Tetanus-Infektion unterstützt, dafs ferner die 10-, 20- und 50fache Sporenmenge im Gewebe der Kontroltiere ohne jede Wirkung blieb. Es könnte nun der Einwand erhoben werden, dafs durch die Haematombildung an und für

sich und die dadurch bedingte Schwächung des tierischen Organismus die Entwicklung begünstigt werde. Um diesem Einwurf zu begegnen, wurde in den beiden folgenden Versuchen bei den Kontrolltieren an dem einen der Hinterläufe ein Haematom appliziert und an dem anderen jetzt die 20-, 40- und 100fache Dosis der Sporen-Aufschwemmung injiziert. Das Resultat war dasselbe wie vorher; trotz der jetzt verdoppelten Dosis blieben die Kontrolltiere gesund.

III.

2. II. 1898.

		Injektion.	Sporen.	Tetanisch.	†
Versuch.	A.	In Haematom	0,05	10. II. M.	14. II. N.
	B.	„ „	0,2	7. II. N.	11. II. M.
	C.	„ „	0,5	7. II. M.	9. II. N.
Kontrolle.	A.	In die Muskeln	1,0	Ohne Erkrankung	
	B.	Am and. Schen-	2,0	„	„
	C.	kel ein Haemat.	5,0	„	„

IV.

16. II. 1898. M.

		Injektion.	Sporen.	Tetanisch.	†
Versuch.	A.	In Haematom	0,05	Ohne Erkrankung *	
	B.	„ „	0,2	19. II. N.	22. II. M.
	C.	„ „	0,5	22. II. M.	23. II. M.
Kontrolle.	A.	In die Muskeln	1,0	Ohne Erkrankung	
	B.	Am and. Schen-	2,0	„	„
	C.	kel ein Haemat.	5,0	„	„

Infolge des kleinen Haematoms blieb bei Versuchstier A die Reaktion aus. Bei gröfserem Haematom, aber derselben Quantität Sporen, wurde daher Versuch am 2. III. M. wiederholt.

Tetanisch am 7. III. M.
† „ 10. III. N.

Die Gröfse des Haematoms ist also für die pathogene Wirkung von gröfster Bedeutung. Ein kleines, aber doch wirklich vorhandenes Haematom war ohne Einflufs, während bei demselben Tier bei derselben Sporen-Menge ein Haematom gewöhnlicher Gröfse Erkrankung und Tod veranlafste. Die Versuche III und IV beweisen ferner, dafs infolge des Blutverlustes bei der Haematombildung die pathogene Entwicklung bei den Kontrolltieren nicht beeinflufst wird.

Um einen Mafsstab für die annähernde Grenze unschädlicher Einwirkung einer grofsen Sporenmenge im Muskelgewebe zu erhalten, wurden gleichzeitig in ein Haematom 0,01 und in die Muskeln von zwei anderen Tieren 1,0 bezw. 10,0 der Sporen-Aufschwemmung injiziert.

20. III. 1898. N.

A.	B.	C.	D.
In Haematom	In die Muskeln	In die Muskeln	In die Muskeln
0,01	1,0	10,0	5,0
Tet. 26. III. M.	Ohne Erkrank.	Tet. 25. III. M.	Ohne Erkrank.
† 28. III. N.		† 27. III. M.	

Das Resultat dieses Experiments zeigt, dafs die 500fache Dosis einer Sporenmenge (0,01), die im Haematom einen akuten Tetanus bewirkt, in die Muskeln injiziert, dort eine Infektion nicht hervorruft. Dagegen hatte die 1000fache Dosis, eine ungeheure Quantität

Sporen, tödliche Wirkung. Die Disposition für eine Tetanus-Infektion wird also im Vergleich mit subkutaner Injektion durch ein Haematom im Verhältnis von mindestens 1 : 500 erhöht.

Schiefsversuche.

Die im hiesigen Institut ausgeführten Arbeiten von Pustoschkin[1]), Dorst[2]) und Schwarenbach[3]), die den Beweis für die hervorragende Bedeutung von Schufswunden für Bakterien-Infektion erbrachten, wiesen auf die Infektion derselben mit Tetanus hin, über welchen ähnliche Versuche bis dahin noch nicht gemacht worden waren und denen eine praktische Bedeutung nicht wohl abgesprochen werden kann. Zur Ausführung dieser Schiefsversuche wurden die Tiere in derselben Weise wie vorher auf einem Brett befestigt und einer der Hinterschenkel wie oben vorbereitet. Für den Transport zum Schiefsplatz wurde derselbe mit Sublimat-Gaze bedeckt, und nachdem dort das Brett senkrecht an einem Erdwall aufgerichtet worden, der Schenkel über dasselbe hinausgezogen und an einem seitlichen Pfahl befestigt. Ein hinter der Arteria femoralis in der Mitte der Aduktorengruppe auf dem Fell angebrachter Fleck von Karbolfuchsin sollte ein genaues Zielen ermöglichen. Das Gewehr, kleinkalibriges schweizerisches Ordonnanzgewehr, Modell 1889, wurde in Entfernung von 6—8 m auf einem Schiefsbock eingespannt. Die verwandten Patronen hatten die halbe ordonnanzmäfsige Anfangsgeschwindigkeit von 300 m. Vor ihrem Gebrauch wurde zuerst das den Geschofsmantel umgebende, fettige Papier entfernt, das Geschofs mit Äther, dann mit Sublimat abgerieben, vorsichtig in der Flamme erhitzt und in eine sterile Petri'sche Schale

[1]) Inaugural-Dissertation 1895.
[2]) „ „ 1895.
[3]) „ „ 1896.

gelegt. Nach Bestreichen der Kugelspitze mit der Sporenaufschwemmung war die Patrone fertig zum Gebrauch.

Nach gefallenem Schufs wurde die Wunde mit Sublimatwatte bedeckt, und nachdem das Tier wieder nach oben gebracht, aseptisch genäht und durch Collodiumwatte gegen äufsere Einflüsse geschützt.

Wie die folgenden Tabellen zeigen, trat bei allen Tieren, durchschnittlich nach 2 1/2 Tagen, ausgesprochener Tetanus ein, der nach weiteren 2—4 Tagen letal endigte. Gelegentlich eines Vortrags von Prof. Tavel über Schufsinfektionen in der Med.-pharm. Gesellschaft Bern, wurden die Tiere der Reihe I vom Verfasser demonstriert.

V.

3. II. N.

	Sporen.	Tetanisch.	†
A.	1 Platinöse	6. II. M.	8. II. N.
B.	1 „	6. II. M.	8. II. N.
C.	—	Ohne Erkrankung	

VI.

16. II. N.

	Sporen.	Tetanisch.	†
A.	1 Platinöse	19. II. N.	22. II. N.
B.	1 „	19. II. M.	21. II. N.
C.	1 „	19. II. M.	21. II. N.

Wie aus der später folgenden Behandlung mit Tetanus-Serum hervorgehen wird, zeigten die Kontrolltiere der mit Serum behandelten Schufswunden in allen Fällen die gleichen Verhältnisse, wie bei V und VI; eine Thatsache, die zur Folgerung berechtigt, dafs die Schufswunden, infolge der bedeutenden Gewebeläsion, ein aufserordentlich günstiges Verhältnis für die Entwicklung des Tetanus bieten.

Im Vergleich mit den Haematom-Infektionen fällt der doppelt so schnelle Verlauf der Inkubationszeit und der früher eintretende Tod auf.

Implantationsversuche.

Im Gegensatz zum Auftreten und zur Wirkung des Tetanus in Haematomen und Schufswunden und in gewisser Beziehung zur Kontrolle dieser Versuche, sowie im Verfolg der Resultate von Vaillard, Vincent und Rouget, betreffend ihre Implantationen von Tetanus mit Fremdkörpern, denen von verschiedener Seite andere Resultate entgegengestellt wurden, erschien die Ausführung von Implantationsversuchen angezeigt. Wie schon einleitend bemerkt, legen die genannten Autoren besonderes Gewicht auf die durchaus aseptische Behandlung der Wunde bezw. Ausführung der Implantation und die Verwendung einer Reinkultur und schieben die bei anderen eingetretene Erkrankung auf eine stattgehabte Mischinfektion, entstanden entweder durch nicht sterile Instrumente oder Verunreinigung der nicht genügend verschlossenen Wunde und so fort. Die hier erzielten Resultate von Implantationen mit verschiedenen Fremdkörpern, wie Holzsplitter, Kugel, Filtrierpapier, Militärtuch, sind geeignet, dieser Ansicht in gewisser Beziehung entgegentreten zu können, wenn sie auch nicht, wie bisher, fast ausschliefslich bei Mäusen und Meerschweinchen, sondern

bei den weniger empfindlichen Kaninchen ausgeführt wurden.

Jedenfalls aber darf, wenn auch Vaillard, Vincent und Rouget im Gegensatze zu Knorr, Brieger, Wassermann und Kitasato bezüglich des Verhaltens von Meerschweinchen und Mäusen bei Implantationen in ihrer Ansicht berechtigt wären, dieselbe für Kaninchen in Abrede gestellt werden. Die hier gemachten Erfahrungen lassen eher die Art der Wunde für die Pathogenität des Bazillus von Einfluss erscheinen.

Zur Vornahme der Implantation wurde im Muskelfleisch des rasierten und mit Sublimatlösung abgewaschenen Schenkels ein etwa $1^1/_2$ cm langer Schnitt gemacht, dann die mit Sporen-Aufschwemmung infizierten Fremdkörper mittels Pinzette möglichst tief in die Wunde gebracht und dieselbe aseptisch genäht und mit Collodium-Verband bedeckt. Wenn hierbei auch den Anforderungen möglichster Asepsis vollkommen genügt wurde, so waren doch die Traumen durchaus nicht steril, und auch die verwandte Sporen-Aufschwemmung zeigte wie vorher Diplococcen. Es kann also, bei der grofsen Aufnahmefähigkeit von Bakterien besonders bei Papier und Tuch, von einer Einzel-Infektion nicht die Rede sein, es mufs vielmehr eine Misch-Infektion angenommen werden. Die Sporen-Aufschwemmung wurde in derselben Konzentration wie vorher per Öse bezw. Doppelöse verwandt, im anderen Falle wurden die Traumen völlig damit durchtränkt, eine im Vergleich zu der sonst verwandten Kultur ganz bedeutend gröfsere Menge Bakterien. Die verwandten Fremdkörper, Filtrierpapier, Tuch, Holzsplitter, waren ca. $1^1/_2$ cm lang und 3 mm breit, aufserdem Kugeln der schweizerischen Militärpatrone

VII.

3. II. N.

	Implant.	Sporen.	Reaktion.
A.	Mit Kugel	Damit getränkt	Ohne Erkrank.
B.	„ Papier	„ „	„ „
C.	„ Tuch	„ „	„ „
D.	„ Splitter	„ „	„ „

VIII.

16. II. N.

	Implant.	Sporen.	Reaktion.
A.	Mit Kugel	1 Platinöse	Tetan. 19. II. N. * † 22. II. N.
B.	„ „	1 „	Ohne Erkrank.
C.	„ „	1 „	„ „

IX.

16. II. M.

	Implant.	Sporen.	Reaktion.
A.	Mit Papier	Damit getränkt	Ohne Erkrank.
B.	„ Tuch	„ „	„ „
C.	„ Splitter	„ „	„ „

X.

22. II. M.

	Implant.	Sporen.	Tetanisch	†
A.	Mit Papier	1 Platinöse	25. II. M.	1. III. N.
B.	„ Tuch	1 „	25. II. N.	4. III. M.
C.	„ Splitter	1 „	Ohne Erkrankung	
D.	„ Kugel	1 „	2. III. M.	7. III. N.

XI.

20. III. N.

	Implant.	Sporen.	Tetanisch.	†
A.	Mit Tuch	1 Doppelöse	24. III. M.	28. III. M.
B.	„ „	1 „	Ohne Erkrankung	
C.	„ Splitter	1 „	„	„
D.	„ „	1 „	„	„
E.	„ Papier	1 „	„	„
F.	„ „	1 „	„	„
G.	„ Kugel	1 „	„	„
H.	„ „	1 „	„	„

XII.

22. II. M.

	Infektion.	Sporen.	Reaktion.
A.	In Schnittwunde	1 Öse	Ohne Erkrank.
B.	„ „	1 „	„ „
C.	„ „	1 „	„ „

XIII.

21. III. M.

	Infektion.	Sporen.	Reaktion.
A.	In Schnittwunde	1 Doppelöse	Ohne Erkrank.
B.	„ „	1 „	„ „
C.	„ „	1 „	„ „

Der Verlauf dieser ausgedehnten Versuche, die insgesamt einheitlich, sowohl bezüglich der Schnittwunden und ihrer aseptischen Behandlung, wie auch der Traumen und des Konzentrationsgrades der Sporen-Aufschwemmung unternommen wurden, zeigt klar, dafs auch eine Misch-Infektion, wie sie doch hier vorgelegen hat, unter gewöhnlichen Bedingungen in einfachen, glatten Wunden keine Wirkung auszuüben vermag. Die Beschaffenheit der Wunde und der Grad der Läsion scheinen die entscheidenden Umstände zu sein, wenn man die Behandlung der Haematome und Schufswunden, die selbst auf die kleinste Sporenmenge ausnahmslos reagierten, mit den Implantationen bei Schnittwunden vergleicht. Von 28 durchaus gleichmäfsig behandelten Tieren wurden nur 5 tetanisch. Bei Tier A VIII. dürfte die Erkrankung auf eine durch Verletzung eines Gefäfses entstandene Blutung zurückzuführen sein. Von den Tieren A und B bei XI., die ganz gleichmäfsig mit Tuch behandelt wurden, erkrankte und starb nur A, während B, wie die übrigen sechs Tiere dieser Reihe, vollkommen gesund blieben. Ebenso müssen auch bei den Tieren A, B und D bei X., die letal endeten, besondere Wundverhältnisse vorgelegen haben, da die aseptische Behandlung bei allen 28 Tieren die gleiche war, und Toxin, wie aus den gesund verlaufenen Impfungen von Mäusen hervorgeht, nicht vor-

handen war, im anderen Falle doch auch die übrigen Tiere hätten erkranken müssen. Von Bedeutung ist ferner hervorzuheben, dafs die Versuche mit Haematomen, Schufswunden und Implantationen nebeneinander herliefen und dafs überall dieselben Sporen verwandt wurden. Wenn nun auch nur gewisse Bakterien, z. B. der Prodigiosus, die Pathogenität der Sporen bewirken könnten, und dies für die Implantationen zugegeben werden müfste, so trifft dies doch keineswegs bei Haematomen und Schufswunden zu, die im Vergleich mit ersteren dem Bazillus eine aufserordentlich günstige Entwicklungsstätte bieten.

Die zweimal täglich vorgenommene Temperaturmessung ergab im Vergleich mit gesunden Tieren keine Schwankung, hingegen zeigte sich nach Auftreten der ersten Symptome verminderte Frefslust und eine bis zum Tode zunehmende Gewichtsabnahme.

Die bei allen Tieren vorgenommene Sektion liefs nur in einem Falle in einem mit dem Eiter der Inokulationsstelle angefertigten Präparat mit Sicherheit den Tetanus-Bazillus erkennen.

Serum-Prophylaxis und Therapie.

Wenn auch vor Einführung der Behring'schen Blutserumtherapie und auch heute noch Spontan-Heilungen minder schwerer Fälle von Tetanus trotz der geübten symptomatischen Therapie zu verzeichnen waren bezw. sind, so wiesen die aufserordentlichen Erfolge mit Diphtherie-Serum auch auf die Heilungsmöglichkeit des akuten Tetanus hin. Die von vielen Seiten und mit Sera verschiedenster Stärke angestellten zahlreichen Versuche, wie die bei menschlichen Fällen gewonnene Erfahrung lassen eine Übereinstimmung der erzielten Resultate vermissen, wenngleich auch die Schwierigkeit zugegeben werden mufs, ungleich schwere Fälle in Parallele zu bringen.

Vor allen waren es Behring und Kitasato[1]) selbst, die, nachdem sie in einer Reihe von Fällen die prophylaktische Wirkung bewiesen hatten (unter anderen blieb ein immunisiertes Kaninchen bei 10 ccm gesund, während ein nicht immunisiertes nach 0,5 ccm derselben Kultur erkrankte), auch therapeutische Versuche ausführten und den viel höheren Immunisierungs- als Heil-Wert erkannten. Es sei gestattet, ihre wichtigsten therapeutischen Versuche kurz zu erwähnen.

Eine Maus, deren Hinterbeine schon starr waren, behandelten sie mit Serum bei günstigem Erfolge in wenigen Tagen.

Kitasato[2]) behandelte zwölf Mäuse mit infizierten Holzsplittern. Zwei starben als Kontrollen nach 55 Stunden; zehn erhalten, nachdem sie nach 35 Stunden erkrankt, nach 48 Stunden 1 ccm von 600,000 Immunitäten; diese Dosis wird zweimal wiederholt, es sterben fünf, die übrigen gesunden.

Des weiteren injizierten sie vier Mäusen 0,2 ccm einer Mischung von 5 ccm Serum + 1 ccm keimfreier starkgiftiger Kultur. Die Tiere, die so 0,033 Kultur erhalten, bleiben gesund, die Kontrollen verenden nach 36 Stunden; dieselben Tiere haben später wiederholte Impfungen überstanden.

Dementgegen haben Roux, Vaillard und Nocard selbst bei grofsen Serum-Mengen sehr schlechte Resultate erzielt. Roux und Vaillard[3]) berichten von 83 durch Toxin und Bazillen infizierten Tieren (Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Schafen), die bei bestehender Erkrankung in Behandlung genommen wurden; es verendeten 73. Ebenso ungünstig verliefen sieben menschliche Fälle; fünf starben, zwei genasen; es waren dies leichte Fälle, die vielleicht

[1]) E. Behring und S. Kitasato: Über Zustandekommen der Diphtherie und Tetanus-Jmmunität bei Tieren. D. m. W. 1890. Nr. 49.
[2]) Zeitschrift für Hygiene. August 1892.
[3]) Annales Pasteur. 1893. VII. p. 101.

auch ohne Serum geheilt wären. Infolge ihrer Erfahrungen bestreiten sie die therapeut. Wirkung[1]) und stellen im Gegensatz zu Behring und Kitasato fest, dafs die Immunität nicht dauerhaft sei, sich allmählich abschwäche und am 15. Tage verschwinde. Sie sind überrascht von der Verschlechterung der Resultate in vielen Publikationen und führen an, dafs man früher bei schwächerem Serum mehr erreicht habe, als mit dem heutigen von 10 Millionen Aktivität. Es müfste möglichst früh sowohl die allgemeine Behandlung mit Serum als auch die lokale des Infektionsherdes begonnen und ein möglichst wirksames Serum verwandt werden.

Beck[2]) hat Behring-Serum von 4 Millionen Stärke bei Splitter-Infektionen erfolgreich prophylaktisch verwandt, während Heilversuche bei Meerschweinchen auch nicht nach den ersten geringsten Erscheinungen gelangen, trotz des hohen Serum-Wertes. Bei einem menschlichen Fall hatten 600 ccm nach den ersten Symptomen keinen Erfolg.

Noch mögen erwähnt werden eine Anzahl therapeutischer Versuche mit dem Tizzoni-Cattani-Antitoxin, das von Hübener[3]) für 3 bis 4 mal schwächer als das Behring-Serum gehalten wurde.

Walko[4]), Foges[5]), Oelberg[6]) und andere berichten von vergeblich behandelten Fällen.

Dagegen verzeichnet Lesi[7]) eine Heilung durch Injektion im ersten Stadium.

Casali[8]), Finotti[9]) und andere heilten traumat. Tetanus mit trockenem Tizzoni-Antitoxin.

---

[1]) Sur les propriétés du sérum des animaux réfractaires au tétanus. Société de Biologie, 1891.

[2]) Experiment. Untersuchungen über den Tetanus. Zeitschrift für Hygiene. Bd. XIX. p. 427.

[3]) Das Tizzonische Tetanustoxin. D. med. W. 1894. Nr. 33. p. 656.

[4]) D. med. W. Nr. 36. p. 591.

[5]) Wiener med. Wochenschrift. Nr. 24 und 25.

[6]) „ klin. „ „ 49 p. 869.

[7]) Riforma medica. 1893. Nr. 190.

[8]) „ „ 1892. „ 124.

[9]) „ „ 1892. „ 148.

Magagni[1]) und Gattai[2]) teilen Fälle von sehr langsamer Heilung mit.

Beumer entnimmt aus den mit Tizzoni-Antitoxin behandelten Fällen, dafs dasselbe bei akuten und schweren Fällen keinen wirksamen Schutz biete. Dieselbe Ansicht vertritt Behring[3]); er hält dafür, dafs die in der Litteratur mitgeteilten Heilungsfälle der Kritik nicht standhalten und, wie schon eingangs erwähnt, durch einfache symptomatische Behandlung oder auch ohne diese zu demselben Ende geführt hätten.

Kanthack[4]) hat 54 Fälle in der Litteratur zusammengestellt und den Erfolg ihrer Behandlung mit den verschiedenen Sera in folgender statistischer Tabelle zusammengefafst.

Antitoxin.	Fälle.	Tod.	Heilung.	Mortalität.
Tizzoni	31	8	23	25,80 %
Behring	7	2	5	28,57 %
Roux	13	9	4	69,23 %
andere	3	1	2	33,33 %
	54	20	34	37,03 %

Auf Grund dieser Statistik kommt er zum Schlufs, dafs die Serumtherapie die schweren und akuten Fälle nicht gebessert hat, dafs in chronischen Fällen Schmerzen gelindert und vielleicht die Mortalität reduziert werde.

Im Anschlufs an ein Referat über die beobachtete therapeutische Wirkung von Hunde-Serum in ungefährer Stärke von 1:2 Millionen bei akutem, menschlichem Tetanus weist Tavel auf die experimentellen Versuche hin,

[1]) Riforma medica. 1893. Nr. 28.
[2]) „ „ 1893. „ 151.
[3]) Leipzig 1892. p. 96. 102.
[4]) The value of serum treatment in tetanus. Medical chronicle. vol 3. p. 72.

„die ganz entschieden für die Zweckmäfsigkeit der ätiologischen Therapie sprechen“ und betont, „dafs die Serumtherapie weder die lokale noch speziell die symptomatische Therapie ersetzen kann und will“.

Ein zweiter Fall von akutem, allgemeinem traumatischem Tetanus wurde von Tavel, gemeinschaftlich mit Sahli[1]), in dessen Klinik beobachtet; auch dieser gelangte durch Antitoxin in kurzer Zeit zur Heilung.

Auch die experimentellen Untersuchungen Knorr's „über die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum“ hatten, nach so manchen Mifserfolgen anderer Autoren, ein günstiges Ergebnis.

Bei seinen Versuchen handelt es sich entweder um Intoxikation von Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen, oder um Splitterinfektion von Meerschweinchen. Über die leichtere Behandlung des Intoxikations-Tetanus im Vergleich zum Infektions-Tetanus sagt Knorr: „Die Heilungsmöglichkeit der Infektion bewegt sich innerhalb viel breiterer Grenzen als die der Intoxikation durch einmalige Giftdosis. Sie hängt ab vor allem von der Menge des im Körper befindlichen Giftes, dann von der Zeit des Beginnes der Behandlung.“ Die uns hier interessierende Splitter-Infektion nahm er bei zwölf Meerschweinchen vor, die infolgedessen am Abend des zweiten bezw. am Morgen des dritten Tages erkrankten. Drei Tiere blieben Kontrollen, und von den übrigen neun wurden drei je nach Ausbruch der Erscheinungen, bezw. ein und zwei Tage nachher, mit 1—6 ccm Serum pro Tag, je nach Heftigkeit der Symptome, bis zu deutlicher Besserung behandelt.

Die drei Tiere, welche gleich nach den ersten Symptomen mit dreimal je 5 ccm pro Tag behandelt wurden,

[1]) Über die Therapie des Tetanus und über den Werth und die Grenzen der Serumtherapie nebst Mitteilung eines gemeinsam mit Prof. Tavel mittels Heilserums behandelten Tetanusfalles.

zeigten darauf kein oder nur kurz andauerndes, minimales Fortschreiten der Erscheinungen und waren nach 8—14 Tagen gesund.

Die zweite Reihe wurde am vierten Tage nach Infektion, mindestens 36 Stunden nach den ersten Erscheinungen, an den drei folgenden Tagen mit je 4, 6 und 1 ccm behandelt. Die beiden ersten gesundeten nach zwei bezw. drei Wochen, das dritte Tier starb in der Nacht nach Beginn der Behandlung.

Die dritte Reihe wurde mindestens 60 Stunden nach ersten Erscheinungen an den drei folgenden Tagen mit je 2, 5 und 1 cbm behandelt. Das erste Tier starb am sechsten Tage nach Infektion, das zweite infolge gröfserer Dosis erst am 10. Tage und das dritte in der Nacht nach Beginn der Behandlung.

Aus seinen Versuchen geht also hervor, dafs sowohl bei einmaliger Vergiftung wie auch bei Infektion (des Meerschweinchens), geraume Zeit nach Ausbruch der Symptome, auch sehr empfindliche Versuchstiere von einer absolut tödlichen Tetanuserkrankung geheilt werden können.

Die Ursache der Mifserfolge von Roux, Vaillard, Beck und anderen sieht Knorr in der Dosierung der Erkrankung oder des Heilmittels und betont, dafs es sich bei der Wirkung des Serums, sei es Diphtherie oder Tetanus, immer um quantitative Beziehungen zwischen Gift und Gegengift handle.

Die Mitteilungen von Roux und Borrel[1]) auf dem Kongrefs zu Madrid 1898, bezüglich der Wirkung des Antitoxins in der Cerebral-Substanz, sind geeignet, eine neue Wendung in der Serumtherapie zu verursachen. Durch Toxin-Injektion ins Gehirn haben sie einen Tetanus bewirkt, der sich von dem gewöhnlichen in allen Symptomen unterscheidet und im Gegensatz zu demselben die physischen Centren angreift. Dieser sogenannte Cerebral-

[1]) Annales Pasteur. XII. p. 225.

Tetanus entsteht durch Toxin-Injektion auch bei solchen Tieren, die durch Antitoxin gegen die übliche Intoxikation und Infektion vollkommen geschützt sind. Dagegen bleibt eine Injektion von Toxin mit Antitoxin in die Nervenzellen, natürlich in bestimmtem Verhältnis, ohne jede Wirkung. Die Cerebral-Substanz reagiert also ebenso empfindlich für Antitoxin wie für Toxin. Um die gröfsere Wirkung des Antitoxins bei Gehirn-Injektion als bei subkutaner Injektion festzulegen, wurde folgender Versuch unternommen:

20 Kaninchen wurde eine tödliche Dosis Toxin in die Hinterpfote injiziert, nach 24 Stunden sind alle tetanisch. Fünf Tiere bleiben Kontrollen, die übrigen werden in drei Abteilungen geteilt.

Ein Tier der ersten Abteilung erhält 24 Stunden nach Injektion 1 ccm Serum unter die Haut, die andern nur vier Tropfen in's Gehirn. Ebenso werden die beiden andern Abteilungen nach 28 bezw. 32 Stunden behandelt. Die fünf Kontrolltiere sterben nach 67—74 Stunden. Die Wirkung des Serums, subkutan und ins Gehirn injiziert, ist durchaus verschieden. Die drei Tiere mit subkutaner Injektion sterben nach 64—72 Stunden. Die 12 Tiere mit Cerebral-Injektion überstehen die Erkrankung, nur eine Kontraktur der Hinterpfote bleibt. Ebenso verlief ein zweiter Versuch. Es hat also der fünfte Teil des Serums im Gehirn eine ungleich energischere Wirkung gezeitigt; der Erfolg des Experiments ist einleuchtend und berechtigt zu neuen Hoffnungen.

Die von mir mit Serum angestellten Versuche bezweckten Prophylaxis und Therapie, einerseits um bei den in Haematomen und Schufswunden infizierten, für den Bazillus und daher auch für sein Antitoxin weniger empfänglichen Kaninchen, die bis dahin, auch bei Knorr's Versuchen, nicht berücksichtigt wurden, durch den Serumverbrauch bei Prophylaxis auf die Schwere des Falles schliefsen zu können, anderseits um festzustellen, ob bei

diesen unfehlbaren, durchaus akuten Infektionsarten noch nach Ausbruch der ersten Symptome eine Heilung erreichbar sei. Ferner sollte der günstigste Zeitpunkt für die Anwendung des Serums und die anzuwendende Dosis, vor und nach der Infektion, wie nach den ersten Erscheinungen ermittelt werden.

Die Resultate seiner Arbeit zusammenfassend, sagt Knorr:

„Das Heilserum hat eine um so gröfsere, heilende Kraft, je empfindlicher der Organismus ist“, und mit Bezug hierauf beansprucht die Behandlung des Kaninchens wegen seiner relativen Unempfänglichkeit gegenüber den anderen Versuchstieren ein besonderes Interesse.

Bei den folgenden Versuchen wurde das im hiesigen Institut unter Leitung von Prof. Tavel bereitete Tetanus-Serum verwandt und zwar bei I, II, III und IV in einer Stärke von 1 auf 20 Millionen, bei V und VI von 1 auf eine Milliarde des Gewichts.

Bei Versuch I wurden 8 Tiere mit durch eine Öse Sporen infizierten Kugeln geschossen, welche Sporenmenge auch später beibehalten wurde. Zwei Tiere blieben Kontrollen, und die übrigen sechs wurden 24 Stunden vorher, gleichzeitig 16, 24, 40 und 48 Stunden nachher, d. h. nach dem Schufs, mit je 2 ccm Serum behandelt. (Über den Verlauf siehe Tabelle S. 32.)

Die beste Wirkung hatte die Behandlung gleichzeitig mit Schufs und 40 bezw. 48 Stunden nachher. Da durchgehends nach 60 Stunden, d. h. 2 1/2 Tagen, die ersten Symptome sich zeigen, so fallen diese beiden letzten Fälle um so mehr auf gegen die Behandlung 24 Stdn. vorher, wobei nur Verzögerung der Krankheit und des Todes eintrat.

Bei Versuch II wurden 12 Tiere geschossen: vier blieben Kontrollen, je zwei wurden 24 Stdn. vorher, gleichzeitig, 24 und 48 Stdn. nachher mit 5 ccm behandelt (s. Tabelle S. 33).

I.

	A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.
Schufs	23. II. N.	23. II. N.	22. II. N.	21. II. N.	21. II. N.	21. II. N.	22. II. N.	23. II. N.
2 ccm Serum	24 h ante	gleichzeitig	16 h post	24 h post	40 h post	48 h post	Kontrollen	
Tetanisch	leicht 25. II. stark 28. II.	—	leicht 25. II. gesund 20. III.	23. II. M.	—	—	25. II. N.	25. II. M.
†	9. III. M.	—	—	28. II. M.	—	—	28. II. N.	26. II. M.

II.

	A.	B.	C.	D.	E.	F.	G.	H.	J.	K.	L.	M.
Schufs	2. III. N.	2. III. N.	2. III. N.	2. III. N.	1. III. N.	1. III. N.	2. III. N.	2. III. N.	1. III. N.	1. III. N.	1. III. N.	1. III. N.
5cc	24 h ante		gleichzeitig		24 h post		48 h post		Kontrollen			
Tetanisch	7. III. M.	10.III.M.	6. III. M	6. III. M.	4. III. N.	4. III. N.	5. III. M.	6. III. M.	4. III. M.	4. III. M.	5. III. M.	6. III. M.
†	9. III. N.	14.III.N.	17.III.M.	8. III. M.	9. III M.	10.III.N.	19.III.M.	15.III.M.	10.III.M.	7. III. M.	9. III. M.	14.III.N.

Wenn auch hier sämtliche Tiere letal endeten, so ist doch gegenüber den Kontrollen, besonders bei 48 Stdn. nachher behandelten, eine beträchtliche Verzögerung der Krankheit wahrzunehmen.

Bei Versuch III wurden in vier Zeiträumen je 5 ccm und zwar ein Tag vorher, gleichzeitig mit Haematom bezw. Schufs und ein bezw. zwei Tage nachher, injiziert.

III.

	A.	B.	C.		A.	B.	C.
Schufs	9. III. M.	9. III. M.	9. III. M.	**Haemat.**	9. III. M.	9. III. M.	9. III. M.
Je 5ccm Serum	8. III. M. 9. III. M. 10. III. M. 11. III. M.		Kontrolle	Je 5ccm Serum	8. III. M. 9. III. M. 10. III. M. 11. III. M.		Kontrolle
Tetanisch	19. III. M.	20. III. M. Hinken	12. III. N.	Tetanisch	20. III. M. Hinken	—	14. III. N.
†	Bei nicht verändert. Gewicht bis zum 15. VI. Starre, die anhält.	25. III. M. gesund.	15. III. M.	†	26. III. M. gesund.	17. III. N. nicht an Tetanus	18. III. M.

Infolge der gröfseren Serum-Quantität und der auf vier Zeiträume verteilten Injektion, ist bei III der Erfolg sehr wesentlich günstiger als vorher. Haematom-Tier B verendet am achten Tage; es hatte tetanische Erscheinungen nicht gezeigt und scheidet also aus der Reihe aus. Bei Schufs-Tier A tritt erst am zehnten Tage, begünstigt durch Fraktur und Haematombildung, heftige Starre des infizierten Gliedes ein, die bei unvermindertem Körpergewicht und bestem Allgemeinbefinden, noch nach drei Monaten anhält. Das Tier ist als gesund zu betrachten. Schufs-Tier B und Haematom-Tier A zeigen erst am 12. Tage ein kaum wahrnehmbares Hinken, das am fünften bezw. sechsten Tage vollkommener Gesundheit weicht.

Bei IV wurden gleichzeitig mit Implantation von Papier, Tuch, Splitter, Kugel mit 1 Öse Sporen, je 5 ccm Serum injiziert. Die Tiere blieben alle gesund, was bei der geringen Infektiosität der Fremdkörper, mit Tetanussporen infiziert, bei Kaninchen nicht wundern kann.

IV.

	Implant.	Sporen.	Serum.	Reaktion.
			Gleichzeitig	
A.	Papier	1 Platinöse	5 ccm	Gesund
B.	Tuch	1 „	5 „	„
C.	Splitter	1 „	5 „	„
D.	Kugel	1 „	5 „	„

Bei V wurden zehn Tiere geschossen, zwei blieben Kontrollen und von den übrigen wurden je zwei mit 20 ccm Serum, ein Tag vorher, gleichzeitig mit Schufs, ein bezw. zwei Tage nachher behandelt.

sicherste Methode, um bei Kaninchen eine Tetanus-Infektion zu bewirken.

5. Die Frage, ob die Serum-Prophylaxis und Therapie von zuverlässiger Wirkung sei, mufs entgegen abweichenden früheren Ergebnissen bei anderen Versuchstieren bei Kaninchen unbedingt bejaht werden, vorausgesetzt, dafs das Serum von genügender Aktivität ist und in genügender Dosis verwandt wird.

6. Am wirksamsten zeigte sich die prophylaktische Injektion von Serum ca. 12—24 Stunden vor Ausbruch der ersten Symptome.

7. Die Heilung von durchaus akutem Tetanus nach Auftreten der ersten, wenn auch heftigen Krankheitserscheinungen ist durch die Serum-Therapie ebenfalls möglich.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, dem Direktor des Instituts, Herrn Professor Tavel, für die Anregung zu dieser Arbeit und für das während derselben durch wertvollen Rat in liebenswürdigster Weise bethätigte Interesse meinen verbindlichsten, aufrichtigen Dank auszusprechen.